Aus der Hautklinik zu Tübingen. (Vorst.: Prof. Dr. Linser.)

Ueber die Stickstoff- und Harnsäureausscheidung nach intravenösen Injektionen menschlichen Blutserums beim Gesunden und Kranken.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von

Curt Gayler

aus Reutlingen.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tübingen

Druck von H. Laupp jr

1915.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen.

Referent: Prof. Dr. Linser.

Meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553625_0138

Die gefährliche Wirkung der parenteralen Einverleibung artfremden Serums ist längst zum Gemeingut ärztlichen Wissens geworden. Die Kenntnis der Serumkrankheit hat eine erheblich verschärfte Vorsicht in der Anwendung artfremden Serums, wie sie die Aera der Serumtherapie mit sich gebracht hatte, hervorgerufen. Die schweren Intoxikationen, die wir namentlich bei mehrfacher Anwendung artfremden Serums auftreten sehen, lassen es schon a priori verständlich erscheinen, daß der Organismus die heftigsten Anstrengungen macht, sich des eingeführten Giftes so rasch als möglich wieder zu entledigen.

In der Tat ergaben eingehende Versuche von Hari beim Hunde, daß nach Injektion artfremden Serums in der Regel eine wesentliche Steigerung der Stickstoffausscheidung im Harn stattfindet. Friedemann und Isaak kamen bei ihren Untersuchungen am gleichen Versuchstier zu demselben Resultat. Bei der Ziege als Beispiel eines Pflanzenfressers konnten sie dagegen keine Vermehrung des Harnstickstoffes nach Injektionen artfremden Serums nachweisen. Durch Vorbehandlung mit der zur Injektion benützten Eiweißart konnte beim Hunde noch eine erheblich stärkere Vermehrung der N-Ausscheidung im Urin erzielt werden, sowohl beim Hunde wie bei der Ziege. Gleichzeitig führten Friedemann und Isaak mittelst der Präcipitin-

reaktion den Nachweis, daß im Blut solcher Tiere schon nach kurzer Zeit nur noch verschwindende Mengen des injizierten Serums vorhanden sind.

Auch Lommel kam mit seinen Untersuchungen am Hunde zum gleichen Resultat: Im Verlauf von 3 Tagen wird fast der ganze Stickstoff des injizierten artfremden Serums wieder ausgeschieden.

Heilner machte zahlreiche Versuche mit größeren Mengen artfremden Serums beim Hungertier. Er fand:

1. Bei der Zufuhr per os stark vermehrte Stickstoffausscheidung am nächsten Tage, dann rasch fallend, bis sie am vierten Tage wieder zur Norm oder darunter zurückgekehrt ist.

2. Bei subkutaner Injektion vom ersten Tage an steigende Ausscheidung bis zum dritten Tage, dann abfallend.

Diese Resultate sind uns im Lichte der Immunitätsforschung und der Abderhaldenschen Fermentlehren durchaus verständlich. Wir müßten uns sehr wundern, wenn die genannten Forscher zu andern Resultaten gelangt wären.

Ganz anders zeigt sich die Wirkung der parenteralen Zufuhr artgleichen Serums.

Schon 1875 hat Forster gefunden, daß durch die Transfusionen selbst großer Mengen arteigenen Blutes bei Tieren die N-Ausscheidung im Urin nur wenig erhöht wird.

Hari kam bei Versuchen mit Hunden, denen artgleiches Blut intravenös injiziert wurde, zu keinem einheitlichen Resultat bezüglich der N-Ausscheidung. Schulz dagegen, der mit Kaninchen experimentierte, stellte fest, daß die intravenöse Injektion artgleichen, vorsichtig defibrinierten Blutes ohne wesentlichen Einfluß auf das

Allgemeinbefinden derselben sei. Das Blut bleibe bei dem empfangenden Tiere zum größten Teil jedenfalls erhalten.

Lommel injizierte Hunden größere Mengen, 200 bis 400 ccm, Blutserums im Hungerzustand. Die N-Ausscheidung erhöhte sich darnach nicht. Bei der Transfusion des reinen Blutes trat eine geringe Vermehrung der Stickstoffausscheidung ein.

In einem gewissen Zusammenhang mit diesen Versuchen steht eine Kontroverse zwischen Heilner, Petri und Singer auf der einen Seite und Abderhalden und Ewald auf der andern Seite. Erstere hatten mit der Abderhaldenschen Reaktion proteolytische Fermente im Blute von Menschen und Versuchstieren nach Injektion artgleichen Serums feststellen wollen. Selbst beim Blutaustritt aus den Gefäßen z. B. nach traumatischer Hämatombildung sei dieses Ferment beim gleichen Individuum sogar nachzuweisen. Abderhalden und Ewald haben diese Versuche mit vollständig negativem Resultate nachgeprüft. Es scheint sich also bei den ersten Autoren höchst wahrscheinlich um einen Versuchsfehler zu handeln, wie sie bei dieser schwierigen Methode durchaus naheliegen.

Aus den bisherigen Untersuchungen scheint uns hervorzugehen, daß die Injektionen artfremden Serums, der heftigen Reaktion des injizierten Organismus entsprechend, stets eine erhebliche Vermehrung der Stickstoffausscheidung, die jedenfalls zum erheblichen Teile von dem injizierten Eiweiß herrührt, hervorrufen. Dagegen bringt die parenterale Einverleibung artgleichen Blutes und Serums keine wesentliche Vermehrung der N-Ausfuhr mit sich. In den Fällen, wo solche nach intravenöser Injektion artgleichen Serums beim Tiere beobachtet wurde, scheint uns diese Abweichung

möglicherweise durch Besonderheiten in der Versuchsanordnung hervorgerufen zu sein: wenn nämlich das Serum bei der Ausschleuderung usw. infiziert wird, kommt es stets zu mehr oder weniger heftiger fieberhafter Reaktion, die natürlich ohne Schwierigkeit leichte Steigerungen der N-Ausscheidung erklären könnte. Solche Komplikationen treten natürlich im Tierversuch viel weniger in Erscheinung als beim Menschen.

Wir haben darum versucht, dieser Frage durch Untersuchungen am Menschen näher zu kommen. Dazu bot sich günstige Gelegenheit dadurch, daß in neuerer Zeit zu therapeutischen Zwecken bei Hautkranken nach dem Vorgange der Tübinger Hautklinik mit sehr gutem Erfolge Injektionen von normalem menschlichen Blutserum gemacht werden. Wir hatten so die Möglichkeit, den Einfluß der Seruminjektionen zu untersuchen:

1. Bei mehreren sonst gesunden Leuten, bei denen, wie z. B. beim Lupus vulgaris Psoriasis, eine wesentliche Beeinflussung ihrer Erkrankung durch die Seruminjektionen von vornherein ausgeschlossen war.

2. Bei Erkrankungen, die erfahrungsgemäß von den Seruminjektionen günstig beeinflußt werden, wie z. B. bei Urticaria, universellem Ekzem, Prurigo, Pruritus.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, daß die Versuchspersonen zuerst in einer längeren Periode bei gleichbleibender Kost ins Stickstoffgleichgewicht gebracht wurden, dann wurde eine Seruminjektion gemacht und die Wirkung derselben in einer Nachperiode kontrolliert. Aus naheliegenden Gründen konnten diese beiden Perioden nicht sehr weit ausgedehnt werden.

Außerdem gelang es natürlich nicht immer, die untersuchten Personen in der notwendigen Zeit auf Stickstoff-

gleichgewicht zu bringen. Wir haben darum hier nur diejenigen aufnehmen können, die unseren Anforderungen im großen und ganzen entsprachen.

Die Kost richteten wir nach dem Vorbild von Sivén so ein, daß das Eiweiß stark beschränkt wurde. Dafür erhielten die Patienten reichlich Fett und Kohlehydrate mit einer täglichen Kalorienmenge von ca. 30 pro Kilo. Bei den auf Harnsäureausscheidung untersuchten Patienten wurde natürlich möglichst purinfreie Kost gegeben.

Die Stickstoffbestimmungen wurden nach Kjeldahl gemacht, wobei immer die Urinmenge an zwei aufeinanderfolgenden Tagen vermengt untersucht wurde. Die Harnsäure bestimmten wir meist nach der Methode von Deniges, die gelegentlich mit der Silberfällungsmethode kontrolliert wurde.

Wir haben im folgenden nur die Resultate der Stickstoffbestimmung im Urin angeführt und die im Kot weggelassen, da mehrfache Untersuchungen erwiesen, daß eine nennenswerte Aenderung des Kotstickstoffs nach den Injektionen nicht eintritt.

Die Seruminjektionen wurden stets in der Menge von 40 ccm abends gemacht.

Im übrigen wurde bei den Untersuchungen in der üblichen Weise verfahren.

I. Normale Kontrolluntersuchungen.

1) R. ♂ 21 J. Psoriasis vulgaris.

	N	U
10. und 11. I.	7.34	—
12. „ 13. I.	7.30	—
14. „ 15. I.	6.25	0,19
16. „ 17. I.	6.43	0,17
18. „ 19. I.	6.35	0,17
Serum		
20. und 21. I.	6.31	0,18
22. „ 23. I.	6.16	0,16

2) B. ♂ 27 J. Psoriasis vulgaris.

	N	U
13. und 14. I.	7.84	0,31
15. „ 16. I.	7.36	0,25
Serum		
17. und 18. I.	8.78	0,34
19. „ 20. I.	8.32	0,29
21. „ 22. I.	8.01	0,26

3) D. ♀ 18 J. Lupus vulgaris.

	N	U
23. und 24. I.	11.34	0,25
25. „ 26. I.	10.20	0,25
27. „ 28. I.	9.16	0,24
29. „ 30. I.	8.60	0,20
Serum		
31. I. und 1. II.	8.39	0,20
2. „ 3. II.	8.59	0,28
4. „ 5. II.	8.41	0,20

II. Untersuchungen bei Kranken mit Ekzem, Urticaria, Prurigo und Pruritus.

1) V. ♀ 28 J. Eczema universale.

	N	U
15. und 16. I.	16.15	0,32
17. „ 18. I.	12.12	0,38
19. „ 20. I.	9.81	0,33
21. „ 22. I.	8.02	0,30
Serum		
23. und 24. I.	10.56	0,36
25. „ 26. I.	9.36	0,31
27. „ 28. I.	7.22	0,30

2) H. ♀ 39 J. Eczema universale.

	N	U
3. und 4. III.	14.36	0,28
5. „ 6. III.	12.08	0,24
7. „ 8. III.	9.91	0,25
8. „ 10. III.	10.13	0,20
Serum		
11. und 12. III.	12.81	0,30
13. „ 14. III.	13.12	0,28
15. „ 16. III.	11.32	0,20

3) E. ♂ 14 J. Urticaria.

	N
8. und 9. II.	8.43
10. „ 11. II.	6.09
12. „ 13. II.	5.60
14. „ 15. II.	5.91
Serum	
16. und 17. II.	5.81
17. „ 19. II.	7.34
20. „ 21. II.	5.12

4) Sch. ♂ 16 J. Prurigo.

	N	U
9. und 10. IV.	8.27	—
11. „ 12. IV.	6.32	0,20
13. „ 14. IV.	6.12	0,15
15. „ 16. IV.	6.58	0,14
Serum		
17. und 18. IV.	8.13	0,18
19. „ 20. IV.	6.22	0,17
21. „ 22. IV.	7.43	0,14

5) M. ♂ 63 J. Pruritus.

	U
17. und 18. II.	0,32
19. „ 20. II.	0,33
21. „ 22. II.	0,33
Serum	
23. und 24. II.	0,30
25. „ 26. II.	0,27
27. „ 28. II.	0,31

6) Sch. ♀ 43 J. Eczema universale

	U
8. und 9. III.	0,28
10. „ 11. III.	0,23
12. „ 13. III.	0,26
Serum	
14. und 15. III.	0,34
16. „ 17. III.	0,30
18. „ 19. III.	0,26

Die Resultate der vorliegenden Untersuchungen sind bezüglich der Frage, ob die Injektionen artgleichen Serums beim Menschen eine Verstärkung der Stickstoff-

ausscheidung im Urin hervorrufen, eine Bestätigung der Erfahrungen Lommels u. a. Wir haben nur bei dem Fall 2 eine leichte Vermehrung der Stickstoffausscheidung von etwa 7,5 g auf 8,5 g N, wenn man den Durchschnitt von vier Tagen zieht. Die andern beiden Fälle wiesen keine nennenswerte Aenderung in der Stickstoffausscheidung auf. Auch in der Harnsäureausscheidung zeigte sich der geringe Einfluß der Injektionen von normalem menschlichen Serum bei sonst Gesunden. Auch hier ist nur bei dem Fall 2 eine Steigerung der Harnsäureausscheidung aufgetreten. Eine Erklärung für diese geringe Differenz zwischen diesem und den andern beiden Fällen ist nicht mit Sicherheit zu geben. Vielleicht liegt sie in der Erfahrung, daß doch geringe individuelle Verschiedenheiten hinsichtlich der Bekömmlichkeit der Seruminjektionen bestehen. Immerhin, glaube ich, kann man den Schluß auch für den Menschen ziehen, daß die Injektionen normalen menschlichen Serums bei gesunden Leuten keine Aenderung im Stickstoff-Stoffwechsel hervorrufen. Das injizierte Serumeiweiß wird also offenbar nicht abgebaut, sondern bleibt dem Empfänger mehr oder weniger vollständig erhalten.

Auch bei der Injektion großer Mengen Serums trat nur eine geringe Steigerung der Stickstoffausfuhr, die wir vielleicht als Ausschwemmungserscheinungen ansehen dürfen, auf.

Anders hat sich die Stickstoff- und Harnsäureausscheidung bei den mit Serum behandelten Fällen von Ekzem, Urticaria, Prurigo und Pruritus nach den Seruminjektionen gestaltet. Es handelte sich bei allen um Kranke, deren Krankheitserscheinungen durch die Seruminjektionen günstig beeinflußt wurden. In all diesen

Fällen, besonders bei den Patienten mit universellem Ekzem hob sich die Stickstoff- und Harnsäureausscheidung nach der Seruminjektion wesentlich.

Es hat sich also auch im N-Stoffwechselversuch eine erhebliche Differenz in der Reaktionsweise gesunder und bestimmter Hautkranker, bei denen die Seruminjektionen von therapeutischem Nutzen sind, nach denselben feststellen lassen. Daraus scheint mir hervorzugehen, daß das normale menschliche Serum bei solchen Kranken eine starke Verschiebung im Eiweißbestand, vielleicht einen stärkeren Abbau gewisser Eiweißkörper, die vielleicht mit der Erkrankung in Beziehung stehen, hervorruft. Welcher Art diese sind, läßt sich natürlich aus dem Stickstoff-Stoffwechsel nicht erkennen. Immerhin scheint mir die gleichsinnige Reaktion bei der Harnsäureausscheidung in diesen Fällen darauf hinzudeuten, daß hier die Leukocyten, deren vermehrter Untergang ja sich besonders in einer Erhöhung der Harnsäureausscheidung kenntlich macht, daran zum mindesten mitbeteiligt sind.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Linser für die Anregung und vielfache Unterstützung bei dieser Arbeit meinen wärmsten Dank auch an dieser Stelle auszusprechen.

Literatur.

1. Forster, Arch. f. klin. Med. 29.
2. Schulz, ebenda 84 p. 541 p. 397.
3. Hari, Biochem. Zeitschr. 34 p. 111.
4. Friedemann und Isaak, Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. 1 und 3, p. 209.
5. Lommel, Arch. f. exper. und Pharm. 58 p. 141.
6. Heilner, Zeitschr. f. Biol. 50, p. 26.
7. Petri, Münch. med. Wochenschr. 1913, p. 1137.
8. Heilner und Petri, ebenda 1914, p. 350.
9. Singer, ebenda 1914, p. 521.
10. Abderhalden und Ewald, ebenda 1914, p. 1317.

Lebenslauf.

Ich wurde am 8. Juni 1890 als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Julius Gayler zu Reutlingen geboren. 1896 bis 1908 besuchte ich die Elementarschule und das Gymnasium meiner Vaterstadt. Herbst 1908 bezog ich die Universität Tübingen und bestand Februar 1911 das Physikum daselbst. Sommer 1911 diente ich das erste halbe Militärjahr beim 1. Kgl. bayr. Inf.-Reg. „König“ in München. Herbst 1911 bezog ich wieder die Universität Tübingen und blieb daselbst bis zum Staatsexamen (Herbst 1913) mit Ausnahme des Sommersemesters 1912, das ich in Berlin verbrachte. Vom 22. Dezember 1913 bis 15. Mai 1914 war ich Medizinalpraktikant an der Tübinger Universitätshautklinik, dann an der Heidelberger Medizinischen Universitätsklinik bis zum Ausbruch des Krieges.